



ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 119 ΑΣΘΕΝΩΝ

Καλαμπόκης Γεώργιος, Τσιάκας Ηλίας, Δεσπότης Γρηγόριος, Χρηστάκη Μαρία, Φίλιππας-Ντεκουάν Σεμπάστιαν, Μηλιώνης Χαράλαμπος
Α΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με κίρρωση και έχει σχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση. Ωστόσο, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα περιορίζονται στην αναφορά της συχνότητας των επιπλοκών της κίρρωσης και του θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση και ΣΔ. Δεν υπάρχουν έως τώρα βιβλιογραφικές αναφορές για την πιθανότητα εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων και της σχετιζόμενης με την κίρρωση θνητότητας σε ασθενείς με κίρρωση και ΣΔ συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν αναδρομικά στοιχεία ασθενών με ΣΔ από βάση δεδομένων 440 ασθενών με αλκοολική κίρρωση (ΑΚ) που διαγνώστηκαν στο νοσοκομείο μας και είχαν πλήρη παρακολούθηση στο Εξωτερικό Παθολογικό ιατρείο της Α΄ ΠΘ κλινικής. Η διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης έγινε από 1-1-2000 έως 31-7-2017. Οι ασθενείς είχαν παρακολούθηση έως 31-7-2022 ή το θανάτο τους ή την μεταμόσχευση ήπατος. Ο ΣΔ που διαγνώστηκε στην παρακολούθηση ορίστηκε ως ηπατογενής διαβήτης (ΗΔ) διαφορετικά (πριν/κατά τη διάγνωση) ως μη-ΗΔ. Η διάγνωση του ΣΔ και η επάρκεια της γλυκαιμικής ρύθμισης βασίστηκαν στις τιμές γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (δεν πραγματοποιήθηκε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης στους ασθενείς της μελέτης). Εκτιμήθηκαν: το φύλο, η ηλικία, το Child-Pugh στάδιο, η συνεχιζόμενη χρήση αλκοόλ, οι επιπλοκές της ΑΚ όπως τα κύρια συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης (ασκίτης, κίρροραγιά, ηπατική εγκεφαλοπάθεια [HE]), οι βακτηριακές λοιμώξεις, ο ανθεκτικός ασκίτης, το ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ), ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) και η σχετιζόμενη με την κίρρωση θνητότητα (κίρροραγιά, βακτηριακή λοίμωξη, ΗΝΣ, ηπατική ανεπάρκεια και ΗΚΚ). Οι κλινικές παράμετροι και τα καταληκτικά σημεία επανεκτιμήθηκαν την χρονική στιγμή της διάγνωσης του ΗΔ για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με νεοπλασίες, αλκοολική ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιοπνευμονική νόσο, ολική χολερυθρίνη >6mg/dl κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και ασθενείς που απεβίωσαν από αίτια μη σχετιζόμενα με την κίρρωση. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 26.0.

ΣΚΟΠΟΣ

Να διερευνηθεί η πιθανότητα εμφάνισης κλινικών επιπλοκών και η θνητότητα σε ένα ομοιογενή πληθυσμό ασθενών με ΑΚ και ΣΔ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΣΔ. Επίσης να αναζητηθούν προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ΗΔ και θνητότητας στους ασθενείς με ΣΔ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

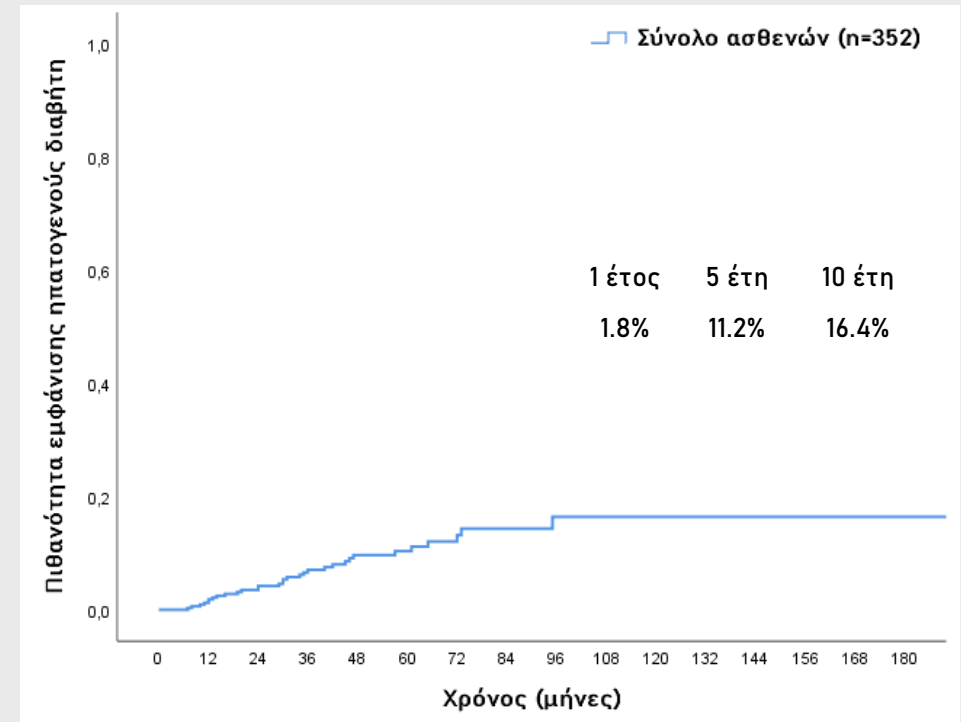
Συνολικά 119 ασθενείς διαγνώστηκαν με ΣΔ (27%). Κατά την είσοδο στη μελέτη 88 ασθενείς είχαν μη-ΗΔ (πριν/κατά τη διάγνωση της ΑΚ: 53/35) ενώ 31 διαγνώστηκαν με ΗΔ στην παρακολούθηση. Όσον αφορά τις κλινικές παραμέτρους που εξετάστηκαν οι ασθενείς με ΣΔ στο σύνολό τους είχαν μεγαλύτερη βαρύτητα κίρρωσης συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ (Child-Pugh A/B/C:41/49/29 vs. 165/109/47;p=0.003) ενώ μεγαλύτερο ποσοστό τους συνέχισε την κατανάλωση αλκοόλ (67.3% vs. 38.7%;p<0.001). Οι ασθενείς με μη-ΗΔ είχαν άρρεν φύλο: 90%, μέση ηλικία: 60.4±1 έτη, Child-Pugh A/B/C στάδιο: 27/33/28 και ρήξη αντιρρόπησης: 59%. Το 71.5% των ασθενών συνέχισε τη χρήση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της ΑΚ. Οι κλινικές παράμετροι δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες των ασθενών με ΗΔ. Από τους 119 ασθενείς με ΣΔ, το 70.5% λάμβανε ινσουλίνη και το 77.3% είχε ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΗΔ ήταν το Child-Pugh στάδιο (p<0.01) και οριακά η συνέχιση κατανάλωσης αλκοόλ (p=0.06) (**Διάγραμμα 1**). Η 5ετής επίπτωση του ΗΔ ήταν 11.2% συνολικά και ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με σοβαρότερη ηπατική νόσο και συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ (**Διαγράμματα 1-3**). Οι ασθενείς με κίρροραγιά κατά τη διάγνωση της ΑΚ είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ΣΔ έναντι αυτών χωρίς κίρροραγιά (p<0.001). Οι ασθενείς που εμφάνισαν ασκίτη, κίρροραγιά ή HE στην παρακολούθηση είχαν μεγαλύτερο ποσοστό ΣΔ έναντι αυτών που δεν εμφάνισαν: p<0.001 για όλες τις συγκρίσεις (**Πίνακας 2**). Οι ασθενείς με ΣΔ έναντι αυτών χωρίς ΣΔ είχαν υψηλότερη 5ετή επίπτωση πρώτης ρήξης αντιρρόπησης (p<0.001) (**Διάγραμμα 4**) και επόμενης ρήξης αντιρρόπησης (p<0.001) (**Διάγραμμα 5**), ασκίτη (p<0.001) (**Διάγραμμα 6**), κίρροραγιάς (p<0.001) (**Διάγραμμα 7**) και HE (p<0.001) (**Διάγραμμα 8**). Οι ασθενείς με ΣΔ έναντι αυτών χωρίς ΣΔ είχαν υψηλότερη 5ετή επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων (p<0.001), ανθεκτικού ασκίτη (p=0.009), ΗΝΣ (p=0.05) και 10ετή επίπτωση ΗΚΚ (p=0.02) (**Πίνακας 3**). Απεβίωσαν 70 από τους 119 ασθενείς (58.8%) με ΣΔ (κίρροραγιά: 30%, βακτηριακή λοίμωξη: 25.7%, ΗΝΣ: 17.1%, ηπατική ανεπάρκεια: 14.2% και ΗΚΚ: 12.8% των θανάτων αντίστοιχα) (**Πίνακας 4**). Οι ασθενείς με ΣΔ είχαν υψηλότερη 5ετή θνητότητα από αυτούς χωρίς ΣΔ συνολικά (p<0.001) (**Διάγραμμα 9**), στους ασθενείς με αντιρροπούμενη (p=0.001) (**Διάγραμμα 10**) και μη αντιρροπούμενη κίρρωση (p<0.001) (**Διάγραμμα 11**). Στους Child-Pugh B/C ασθενείς με ΣΔ, η 5ετής θνητότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτούς χωρίς ΣΔ (p<0.001) (**Διάγραμμα 12**). Οι ασθενείς με ΣΔ έναντι αυτών χωρίς ΣΔ είχαν υψηλότερη 5ετή θνητότητα μετά την εμφάνιση ασκίτη (p<0.001) (**Διάγραμμα 13**) και κίρροραγιάς (p=0.06) (**Διάγραμμα 14**). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη θνητότητα στους ασθενείς με ΣΔ ήταν το Child-Pugh στάδιο (p=0.002), η λήψη ινσουλίνης (p=0.02) και η μη επαρκής γλυκαιμική ρύθμιση (p=0.01) (**Πίνακας 5**).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

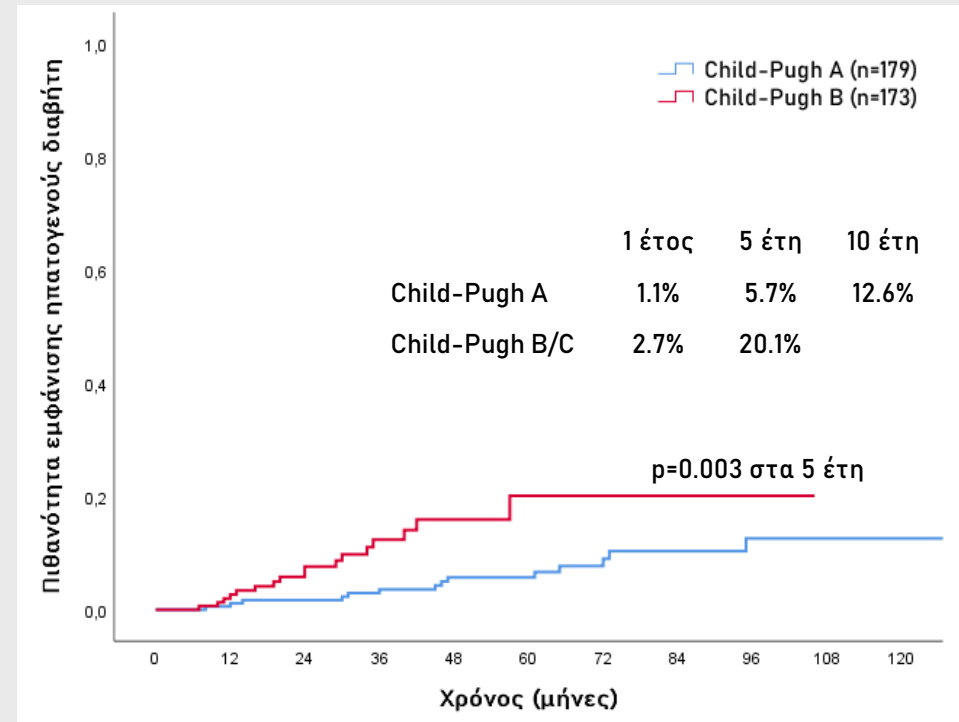
Ο ΣΔ στους ασθενείς με ΑΚ σχετίζεται με υψηλή επίπτωση επιπλοκών και θανάτου. Η βαρύτητα της ΑΚ σχετίστηκε ανεξάρτητα με την εμφάνιση ΗΔ. Η βαρύτητα της ΑΚ, η λήψη ινσουλίνης και η ανεπαρκής γλυκαιμική ρύθμιση ήταν σημαντικοί παράγοντες θνητότητας των ασθενών με ΑΚ και ΣΔ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

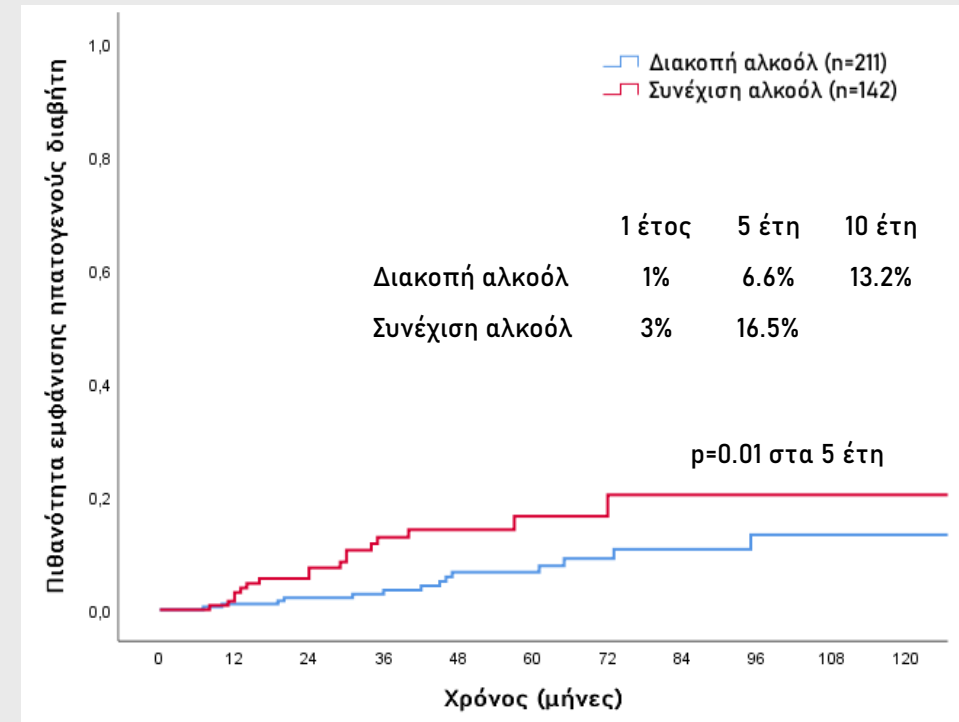
- Kumar R, Garcia-Compean D, Maji T. Hepatogenous diabetes: Knowledge, evidence, skepticism. World J Hepatol 2022;14:1291-1306
- Nath P, Anand AC. Hepatogenous diabetes: a primer. J Clin Exp Hepatol 2021;11:603-615



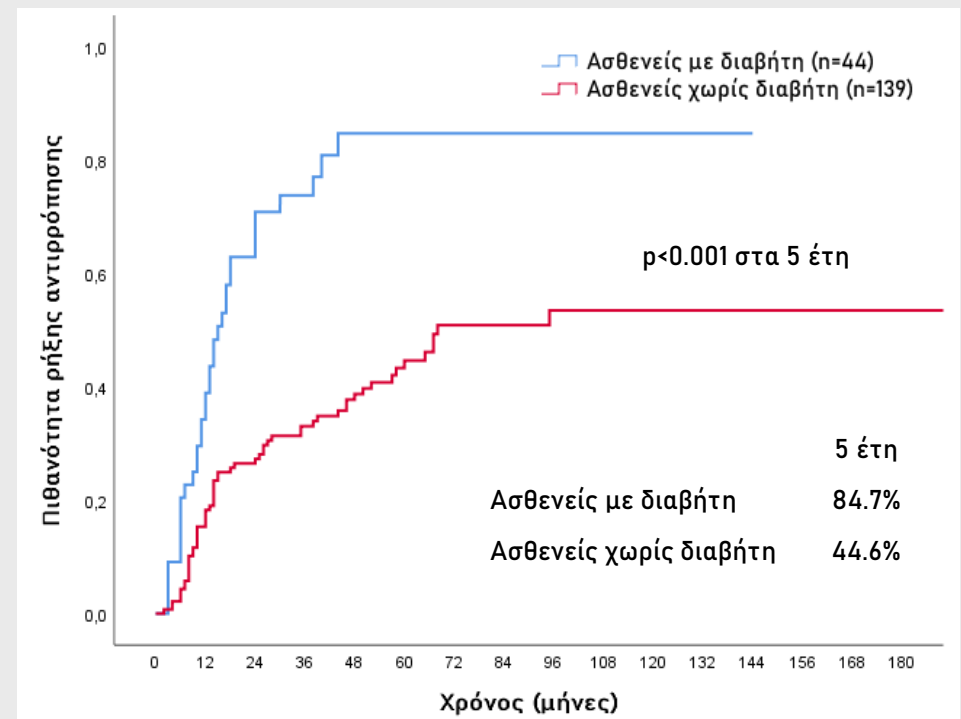
Διάγραμμα 1. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατογενούς διαβήτη στο σύνολο των ασθενών.



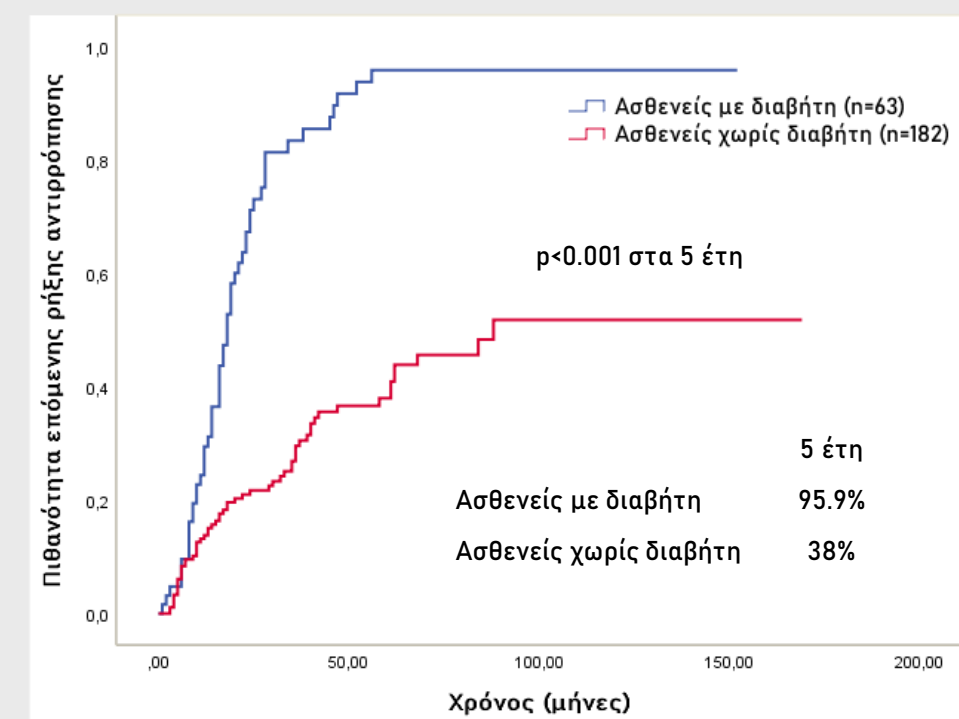
Διάγραμμα 2. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατογενούς διαβήτη ανάλογα με το Child-Pugh στάδιο.



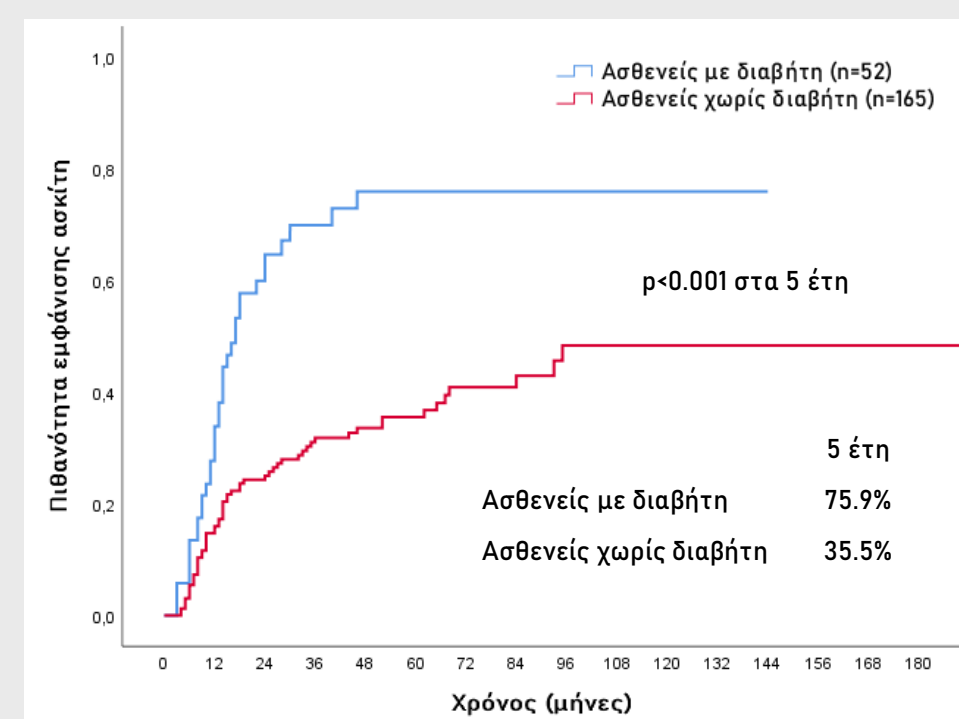
Διάγραμμα 3. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατογενούς διαβήτη ανάλογα με την συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ.



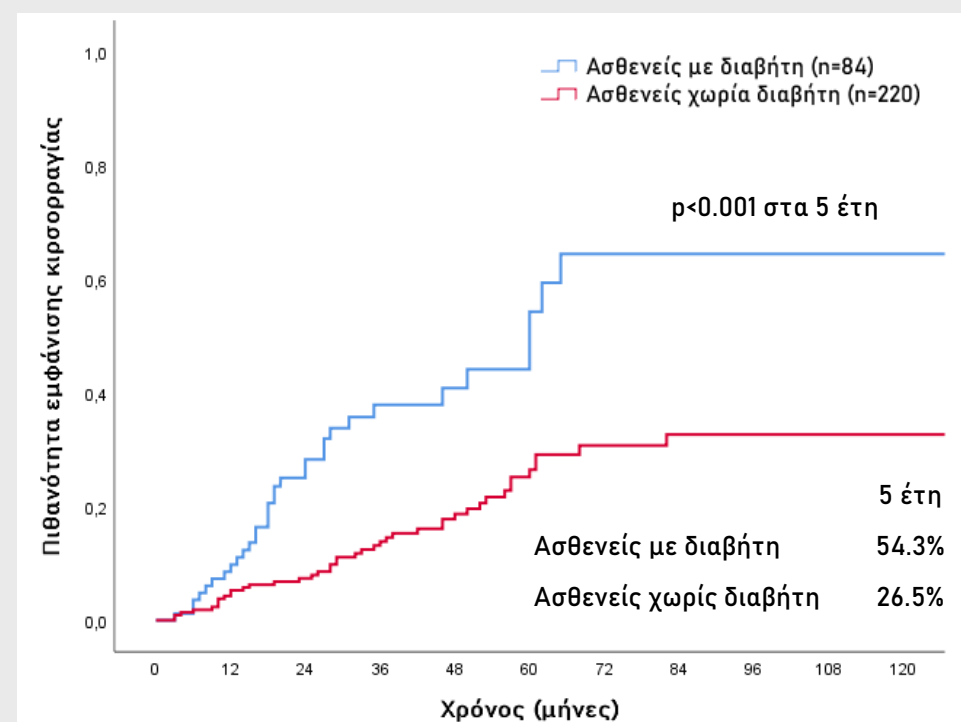
Διάγραμμα 4. Πιθανότητα ρήξης αντιρρόπησης σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.



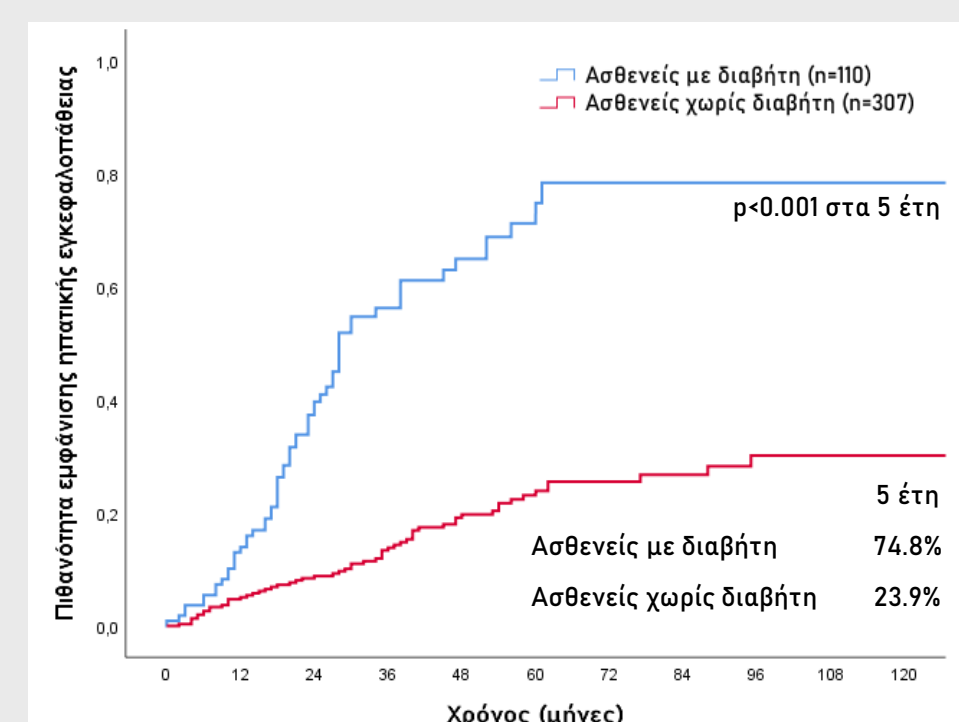
Διάγραμμα 5. Πιθανότητα επόμενης ρήξης αντιρρόπησης σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.



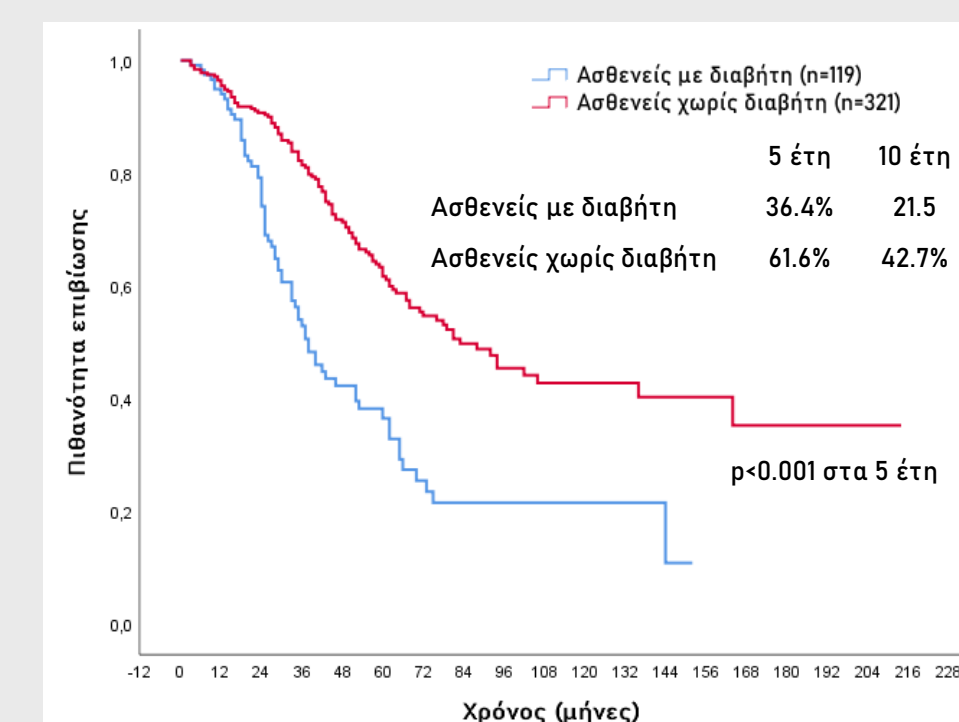
Διάγραμμα 6. Πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.



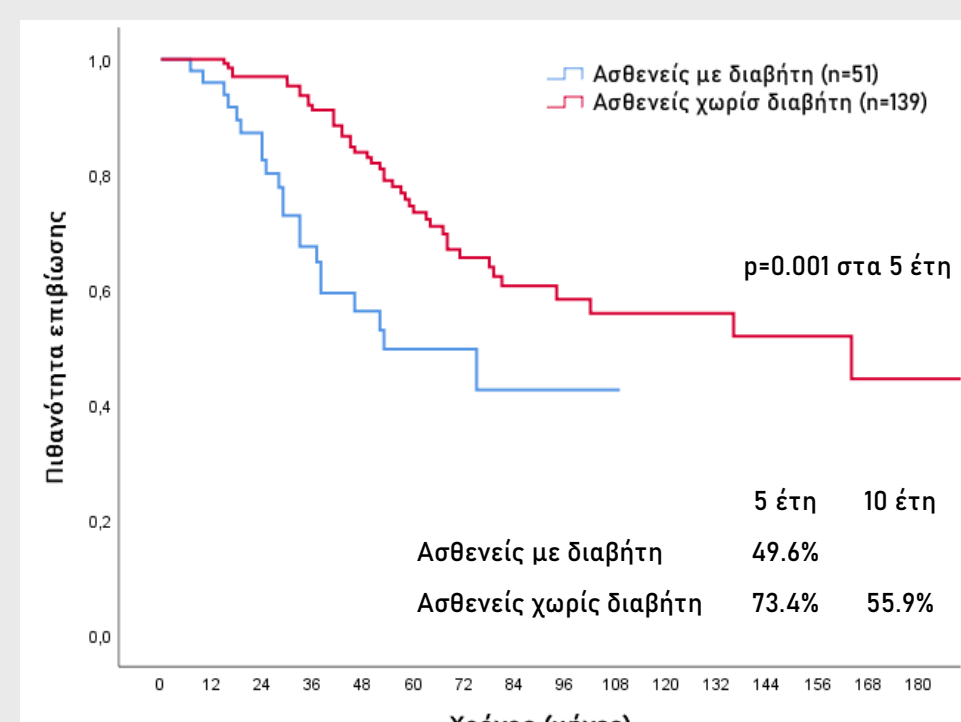
Διάγραμμα 7. Πιθανότητα εμφάνισης κίρροραγιάς σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.



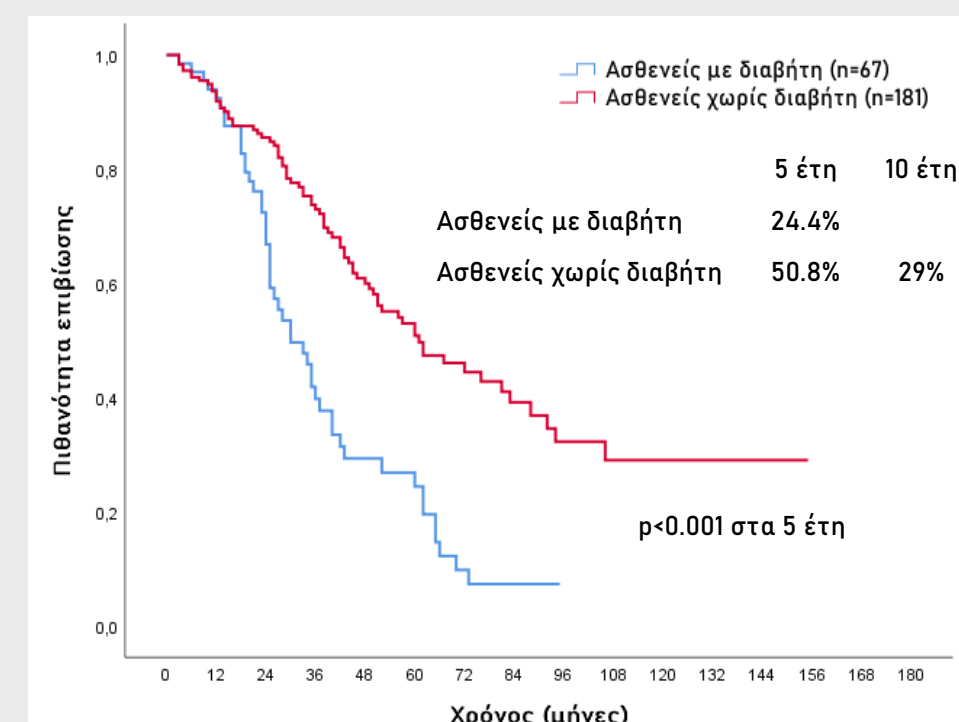
Διάγραμμα 8. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.



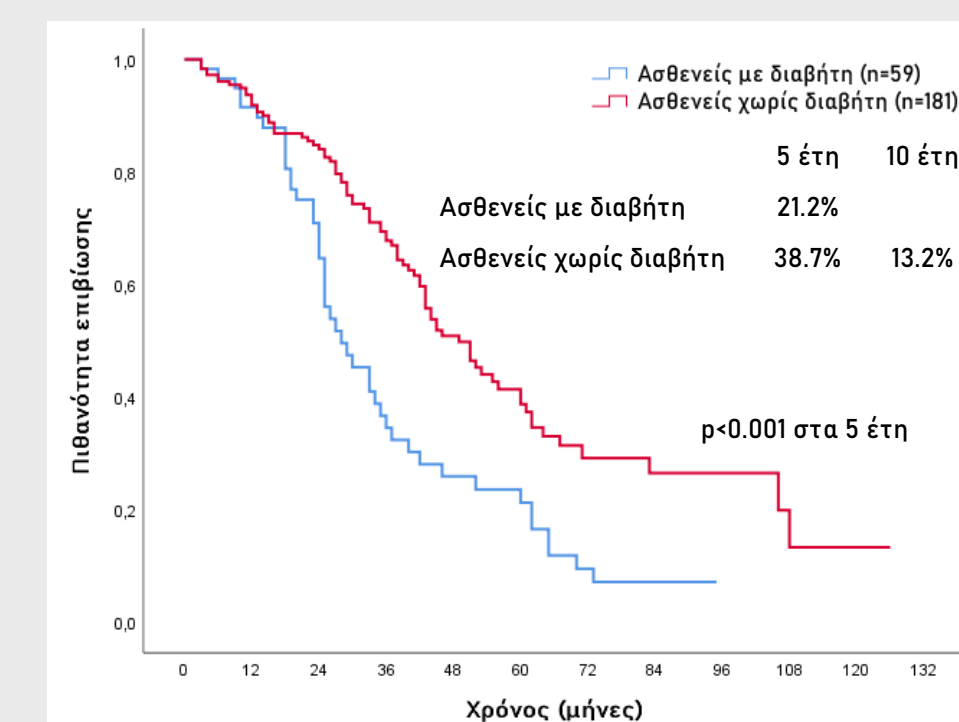
Διάγραμμα 9. Πιθανότητα επιβίωσης στο σύνολο των ασθενών με και χωρίς διαβήτη.



Διάγραμμα 10. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση με και χωρίς διαβήτη.



Διάγραμμα 11. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση με και χωρίς διαβήτη.



Διάγραμμα 12. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με Child-Pugh B/C κίρρωση με και χωρίς διαβήτη.

Μονοπαράγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	0.727	0.359-1.474	0.3
Φύλο: άρρεν	1.253	0.381-4.124	0.7
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	1.331	1.155-1.705	0.004
Ρήξη αντιρρόπησης	0.816	402-1.658	0.5
Μη αποχή από το αλκοόλ	1.420	1.206-1.858	0.01

Πολυπαράγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	2.667	2.465-2.932	0.01
Μη αποχή από το αλκοόλ	1.991	0.958-4.337	0.06

Πίνακας 1. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ηπατογενούς διαβήτη.

	Διαβήτης	p
Συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης		
Ασκίτης		
Ναι (n=216)	45 (20.8%)	0.6
Όχι (n=224)	43 (19.1%)	
Κίρροραγιά		
Ναι (n=44)	17 (38.6%)	<0.001
Όχι (n=396)	71 (17.9%)	
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια		
Ναι (n=23)	7 (30.4%)	0.1
Όχι (n=417)	81 (19.4%)	
Συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης στην διάρκεια της παρακολούθησης		
Ασκίτης		
Ναι (n=102)	35 (34.3%)	<0.001
Όχι (n=122)	17 (13.9%)	
Κίρροραγιά		
Ναι (n=75)	32 (42.6%)	<0.001
Όχι (n=321)	67 (20.8%)	
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια		
Ναι (n=126)	60 (47.6%)	<0.001
Όχι (n=291)	49 (16.8%)	

Πίνακας 2. Συχνότητα διαβήτη σε ασθενείς με συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και στην πορεία της παρακολούθησης.

Επιπλοκή	Πιθανότητα εμφάνισης		Έτη	p
	Ασθενείς με διαβήτη	Ασθενείς χωρίς διαβήτη		
Βακτηριακές λοιμώξεις	36.5%	21.6%	5	0.005
Ανθεκτικός ασκίτης	14.4%	5.6%	5	0.009
Ηπατονεφρικό σύνδρομο	21%	11.9%	5	0.05
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	35.2%	16.8%	10	0.02

Πίνακας 3. Πιθανότητα εμφάνισης βακτηριακών λοιμώξεων, ανθεκτικού ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

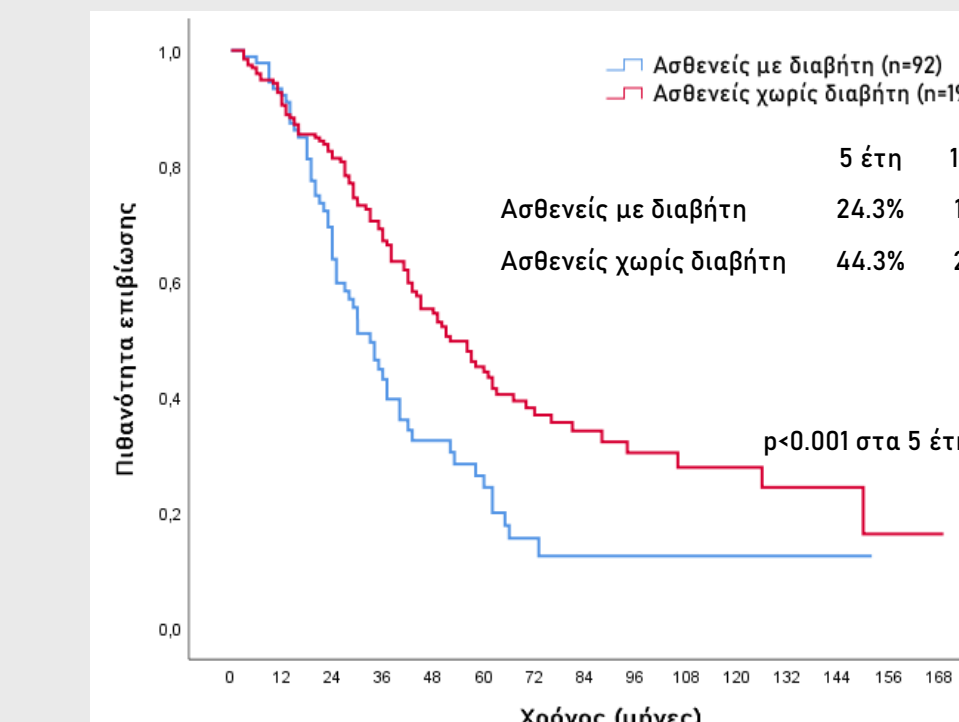
Αίτια θανάτου	Ασθενείς με διαβήτη (n=119)	Ασθενείς χωρίς διαβήτη (n=321)	p
Κίρροραγιά (n%)	21 (17.6%)	32 (9.9%)	0.02
Βακτηριακή λοίμωξη (n%)	18 (15.1%)	18 (5.5%)	0.001
Ηπατική ανεπάρκεια (n%)	10 (8.4%)	22 (6.8%)	0.5
Ηπατονεφρικό σύνδρομο (n%)	12 (10%)	24 (7.4%)	0.3
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (n%)	9 (7.5%)	23 (7.1%)	0.8
Σύνολο (n%)	70 (58.8%)	119 (37%)	<0.001

Πίνακας 4. Αίτια θανάτου σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

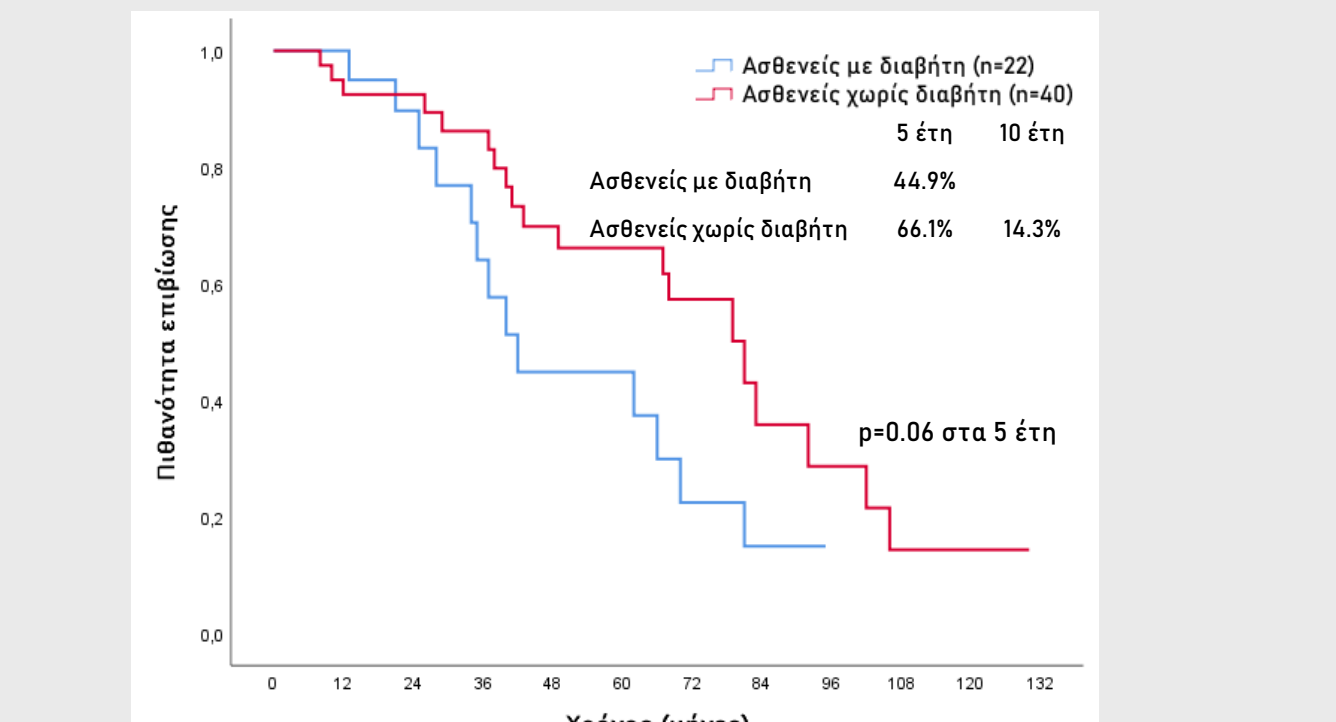
Μονοπαράγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	0.998	0.678-1.221	0.3
Φύλο: άρρεν	0.882	0.552-1.424	0.4
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	2.236	2.120-2.465	<0.001
Ρήξη αντιρρόπησης	1.464	1.276-1.783	0.003
Μη αποχή από το αλκοόλ	1.914	1.103-3.321	0.02
Ινσουλίνη στο θεραπευτικό σχήμα	1.875	1.532-2.162	0.001
Μη επαρκής γλυκαιμική ρύθμιση	2.654	2.012-3.198	<0.001

Πολυπαράγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	4.349	3.761-5.043	0.002
Ινσουλίνη στο θεραπευτικό σχήμα	2.206	1.998-2.505	0.02
Μη επαρκής γλυκαιμική ρύθμιση	3.432	2.897-4.066	0.01

Πίνακας 5. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας σε ασθενείς με διαβήτη.



Διάγραμμα 13. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με ασκίτη με και χωρίς διαβήτη.



Διάγραμμα 14. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με κίρροραγιά με και χωρίς διαβήτη.